

眼瞼皮膚適用型眼用製剤の有用性に関する研究

○菅澤聡子、高田賢一、藤堂浩明、杉林堅次
城西大・薬

【目的】結膜の炎症性疾患の薬物治療には現在、主に点眼剤が用いられている。しかし、点眼剤には、①結膜嚢の容量を超える投与ができない、②投与された薬物の鼻涙管を通じた涙液による排出が速い、③結膜、角膜、水晶体等への局所バイオアベイラビリティが低い、④眼粘膜が外部刺激に対して敏感である、⑤就寝中の薬物治療の継続が困難である、等の欠点がある。しかし、もし治療薬を眼瞼皮膚を介して結膜組織に送達することができれば、点眼剤の持つこれらの欠点を補うことができると考えられる。また、眼瞼皮膚適用型製剤（例えば、軟膏・クリームのような塗布剤やパッチ・シートのような貼付剤）とすれば、就寝中にも薬物治療を継続することができる。当研究室のこれまでの実験から、眼瞼皮膚は腹部皮膚とは異なり比較的水溶性の薬物であるニコチン酸 [$\log K_{ow}$ （オクタノール/水分分配係数） $= -0.59$] をも透過させることが示唆された¹⁾。そこで今回、分子量が同程度（200～300 Da）で $\log K_{ow}$ の異なる5種薬物（ $-1.51 \sim 3.94$ ）を用いて *in vitro* 皮膚透過実験を行い、得られた眼瞼皮膚透過係数を腹部皮膚透過係数と比較した。さらに、薬物の皮膚透過量と関係のある皮膚の電気抵抗（インピーダンス）と角層中の中性脂質含有量を測定し、眼瞼皮膚と腹部皮膚で比較した。

【方法】ペントバルビタール麻酔下、雄性ヘアレスラット（220-250g b.w.）の下眼瞼皮膚と腹部皮膚を摘出し、真皮側の脂肪を丁寧に取り除いた後、有効透過面積を特別に小さくなるように工夫した2-チャンバー拡散セル（有効透過面積：0.0707cm²）に挟み、infinite下またはほぼinfinite下で *in vitro* 皮膚透過実験を行った。すなわち角層側のセルには各薬物の懸濁液または高濃度水溶液を、真皮側のセルにはpH7.4等張リン酸緩衝液を適用し、経時的に真皮側から溶液をサンプリングした。採取したサンプル中の薬物量をHPLCにより定量し、皮膚透過量を算出した。また下眼瞼及び腹部皮膚の電気抵抗はインピーダンスメーター（10Hz）を用いて測定した。さらに、ナイルレッドアセトン溶液で染色したヘアレスラット皮膚凍結切片を共焦点レーザー走査蛍光顕微鏡で観察し、角層中の中性脂質を評価した。

【結果・考察】脂溶性薬物の眼瞼皮膚透過性は腹部皮膚透過性と比べて同程度もしくはわずかに高かったが、水溶性薬物の眼瞼皮膚透過性は腹部皮膚透過性と比べて数十%から数倍高くなることが観察された。またこのことは、眼瞼皮膚の電気抵抗（ca. 0.35k Ω ・cm²）が腹部皮膚（ca. 0.75k Ω ・cm²）に比べて有意に低いこと、眼瞼皮膚の方が腹部皮膚よりも角層中の中性脂質含有量が少ないことより裏づけされた。以前の研究で *in vivo* で眼瞼皮膚に薬物を適用すると、皮膚組織を介して結膜組織中にも薬物が移行することが解っており、これらの結果についても総合して考察すると、眼瞼皮膚は脂溶性薬物だけでなく、一般的に皮膚透過性が悪いとされる水溶性薬物を含有した眼用製剤の投与部位としても有効に利用できると考えられた。

1) 高田他 第20回DDS学会プログラム予稿集 p281